Über einen unter dem Bilde der perniciösen Anaemie verlaufenen Fall von Carcinoma ventriculi mit Knochenmetastasen.

Inaugural - Dissertation

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Rudolf Gärtner,

approb. Arzt

aus

Höchst a. Main.

ACAD. MED. WURZB.

Würzburg.
Buchdruckerei A. Borst.
1902.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: **Herr Geheimrat Prof. Dr. v. Rindfleisch.**

Von dem Verhalten der Geschwülste zum Gesamtorganismus ausgehend, teilen wir dieselben in gutartige und bösartige ein.

Unter gutartigen oder benignen Tumoren verstehen wir scharf abgegrenzte Geschwülste, die an und für sich dem Organismus keinen bedeutenden Schaden zufügen, sondern höchstens durch übermässiges Wachstum oder Sitz an wichtigen Organen auf rein mechanischem Wege für den Körper nachteilige Zug- und Druckerscheinungen machen. Ist es doch zum Beispiel nicht gleichgiltig, ob ein Osteom auf der Aussenfläche des Schädels sitzt oder auf dem Clivus Blumenbachii wuchernd cerebrale Drucksymptome verursacht! Können doch auch eine Menge multipler kleiner Fibrome an der Oberfläche des Körpers bestehen, ohne einen schädlichen Einfluss auf das Allgemeinbefinden auszuüben, während ein einziges Fibroma uteri die unangenehmsten Beschwerden machen kann! Eine spezifische Wirkung der gutartigen Geschwülste gibt es aber nicht. Die Schädigung, die der Organismus etwa dadurch erfährt, dass die Tumoren die zu ihrem Wachstum notwendigen Stoffe dem Körper entziehen, ist nicht besonders hoch anzuschlagen und ohne Bedeutung.

Ganz anders mit den bösartigen Geschwülsten! In ungezügeltem Wucherungstriebe durch alle Gewebsspalten vordringend, alles gesunde Gewebe verdrängend und durch Geschwulstgewebe substituierend, auf dem Wege der Blut- oder Lymphbahnen den ganzen Körper mit ihren Keimen überschwemmend und in den verschiedensten Organen Metastasen bildend, beeinträchtigen sie

die Funktionen des Organismus in einer Weise, der der Körper früher oder später unterliegen muss.

An der Spitze dieser malignen Tumoren stehen die Carcinome, für welche die äusserste Herabsetzung des allgemeinen Ernährungszustandes, die Krebskachexie, äusserst charakteristisch ist.

Abgesehen von der Schädigung der befallenen Organe durch die mechanische Verdrängung, entziehen diese Tumoren infolge ihres raschen Wachstums und der ausgedehnten Metastasenbildung dem Körper eine Unmenge wertvollen Materials, ein Umstand, der zu einer Verschlechterung des allgemeinen Ernährungszustandes führen muss. Eine weitere Schädigung des Organismus wird herbeigeführt, durch die funktionellen Störungen, welche diese Geschwülste verursachen. Ein den Oesophagus stenosierendes Carcinom erschwert in erheblicher Weise die Nahrungsaufnahme, ja kann sie ganz unmöglich machen und keine der künstlichen Ernährungsweisen kann dem Körper den dadurch bedingten Verlust an Nährmaterial ersetzen, wenn es nicht gelingt, die Stenose zu passieren.

Aehnlich ist es mit einem Carcinom, das den Pylorus verlegt. Es kommt zur Stagnation der Magencontenta, bei dem Fehlen der Salzsäure und der Anwesenheit einer grossen Menge Fäulniserreger zur Zersetzung und Bildung für den Körper äusserst schädlicher Produkte, wie Milchsäure, Essigsäure etc., und da dem Magen die Resorptionsfähigkeit fast gänzlich abgeht, werden dem Organismus die zu seinem Bestande unentbehrlichen Stoffe vorenthalten, es tritt Kachexie ein.

Nicht minder wichtig sind ferner die Schädigungen, die der Körper dadurch erfährt, dass infolge geschwürigen Zerfalls erhebliche Haemorrhagien eintreten und dass infolge der Verjauchung der Carcinome und der Resorption der Zersetzungsprodukte eine Intoxikation des Körpers stattfindet.

Es ist unzweifelhaft, dass die vorstehend aufgeführten Schädlichkeiten in einer grossen Anzahl von Fällen zum Teil die Krebskachexie bedingen. In vielen Fällen ist jedoch keine dieser Ursachen aufzufinden und trotzdem ist eine Macies vorhanden, die mit der Ausbreitung und dem Sitze des Carcinoms in gar keinem Verhältnis steht.

Während Carcinome der Mamma und des Rectums oft jahrelang bestehen können, ohne den Ernährungszustand des Körpers in beträchtlicher Weise zu beeinflussen, hat man andererseits schon oft beobachtet, dass kleine Carcinome, z. B. am Penis, mit einer Kachexie einhergehen, die in kurzer Zeit zum Exitus führt. Sind doch auch die Fälle in der Litteratur gar nicht selten, dass die klinische Diagnose auf perniciöser Anaemie ohne nachweisbare Ursache stand und dass dann bei der Obduktion nur ein ganz unscheinbares Carcinom im Intestinaltraktus, an den Genitalorganen etc. gefunden wurde, sonst aber keine pathologischen Veränderungen vorhanden waren.

Hier muss also noch eine spezifische Wirkung vorhanden sein, die von dem carcinomatös entarteten Gewebe ausgeht und mit der wir uns im Folgenden etwas näher beschäftigen wollen.

Es ist wohl einleuchtend, dass die rätselhafte Krebskachexie schon frühzeitig zu eingehenden Untersuchungen über ihre Ursachen reizte. Doch kam man teils infolge der Unklarheit, die über die Krebsgeschwülste überhaupt noch herrschte, teils infolge der wenig ausgebildeten Untersuchungsmethoden lange Zeit nicht über vage Vermutungen und kühne Hypothesen hinaus, so dass man sich schliesslich darauf beschränkte, diese Macies als eine Teilerscheinung der allgemeinen Krebsdyskrasie zu erklären, womit natürlich gar nichts gewonnen war. Erst in den letzten 15 Jahren wurde mit der Vervollkommnung der Untersuchungsmethoden einiges Licht in die Aetiologie der Krebskachexie gebracht und es steht heute wenigstens das als zweifellos fest, dass diese Kachexie als Folge einer Intoxikation aufzufassen ist. Ueber die Abstammung und die Natur des Giftes ist man freilich noch völlig im Unklaren. Die Annahme, dass dasselbe in dem Carcinom selbst entsteht, sei es infolge abnormer Stoffwechselvorgänge, sei es infolge einer spezifischen Thätigkeit der Carcinomepithelien, ist nur eine Hypothese, für welche jeder Beweis fehlt, da es noch nicht gelungen ist, im Carcinom selbst eine toxische Substanz aufzufinden. Jedenfalls scheint aber der Weg zur Auffindung dieser Gifte angebahnt, indem Gaudier und Hill die Toxicität des Harnes bei Carcinomkranken erhöht fanden, von Griffith's sogar eine bestimmte giftige Base, das Cancerin, gefunden wurde.

Bei dem Bestreben, die Abmagerung der Krebskranken aufzuklären, musste man sich natürlich zunächst über die abnormen Stoffwechselvorgänge, die doch zweifellos vorlagen, zu unterrichten suchen. Die ersten Untersuchungen von Frerichs, Vogel und besonders von den Franzosen Rommelair, Thiriar etc. ausgeführt, ergaben dabei ganz absonderliche Resultate: Trotz der stetig zunehmenden Abmagerung fanden diese Forscher die Stickstoff-Einnahme immer grösser als die Stickstoff-Ausgabe. Es musste also Eiweiss im Körper zurückbleiben und die betreffenden Autoren erklärten diese auffallende Thatsache so, dass das Neoplasma zu seinem Aufbau viel Eiweiss brauche, das es dem Körper entziehe.

Müller war es vorbehalten, diese fehlerhaften Resultate zu widerlegen, indem er darauf hinwies, dass diese Forscher nur den Stickstoffgehalt des Harnstoffs bestimmten, während sie den in den Extraktivstoffen des Urins und in den Faeces enthaltenen Stickstoff unberücksichtigt liessen. Auch brachten sie die N-Ausscheidung nicht in genaue Relation zu der N-Einnahme, sondern nahmen als N-Einnahme einfach für den normalen Menschen gefundene Mittelwerte an.

Müller kam nun in einer Reihe von interessanten, mit der peinlichsten Genauigkeit ausgeführten Untersuchungen gerade zu dem entgegengesetzten Resultat: Die Stickstoff-Ausscheidung war stets erheblich grösser als die Stickstoff-Einnahme, der Organismus zehrte also von seinem Eiweissbestande. Die Versuche Müller's sind absolut beweisend. Denn Müller fand nicht nur erhöhte Stickstoffausscheidung bei an Appetitmangel leidenden Patienten, wo also der Körper infolge der ungenügenden Nahrungszufuhr sein eigenes Eiweiss verbrauchen muss, sondern die Stickstoffausscheidung war selbst bei excessiv hoher Eiweissnahrung stets höher als die Stickstoffeinnahme. Müller's Versuche wurden auch vollständig durch die Untersuchungen Klemperer's und Gärtig's bestätigt.

Aus der gleichzeitigen Verminderung der Chloride im Harn bei gesteigerter N-Ausscheidung schloss Müller zugleich, dass es das feste Körpereiweiss sei, das dem gesteigerten Zerfall unter-

liege, nicht das circulierende Eiweiss, das einen grösseren Salzgehalt habe. Die Verminderung der Chloride im Harne Carcinomkranker wird übrigens von Laudenheimer energisch bestritten.

Die Frage nach dem Orte des gesteigerten Eiweisszerfalls beantwortet Müller dahin, dass der Zerfall nicht nur in dem Carcinom selbst, durch centrale Verfettung oder durch regen Stoffwechsel der jungen Epithelzellen zu Stande komme, sondern auch in anderen Organen, in den Muskeln etc. infolge ausgedehnter Verfettungsprozesse.

Als Ursache des pathologischen Zerfalls gab Müller bereits eine Autointoxikation des Körpers durch Stoffwechselprodukte des Carcinoms an, indem er sich dabei auf die nachgewiesene Giftigkeit des Harns und des Blutserums Carcinomkranker und das Coma carcinomatosum beruft, eine Annahme, die Klemperer lebhaft unterstützt.

Klemperer versucht dann noch die Thatsache, dass in einer Reihe von Fällen sicherer Krebserkrankung die Zersetzungsverhältnisse des Eiweiss normal und nicht erhöht sind, damit zu erklären, dass das Uebertreten der toxischen Substanzen in die Circulation nicht notwendig mit dem Bestehen und Wachstum der Krebsgeschwulst im Körper verknüpft ist.

Eine Folge des gesteigerten Eiweisszerfalls ist schliesslich noch das Auftreten von Acetonurie und Diaceturie, ähnlich wie beim Diabetes. von Jaksch führt das Auftreten dieser Substanzen im Harn auch darauf zurück, dass das Eiweissmolekül durch das Krebsgift bei seiner Umprägung in pathologische Bahnen geleitet wird.

Es sei schliesslich noch erwähnt, dass v. Noorden und Toepfer die Harnsäure, die Extraktivstoffe und die Phosphorsäure im Harne von Krebskranken vermehrt fanden. Toepfer wies auch nach, dass die vermehrte N-Ausscheidung hauptsächlich auf die Extraktivstoffe falle, während die Harnstoffmenge thatsächlich vermindert sei. Es stimmte dies dann mit den Untersuchungen von Rommelair, Thiriar etc., die ja, wie oben erwähnt, bei Bestimmung des N-Gehaltes des Harns nur den Harnstoff in ihre Berechnungen zogen.

Während nun ein grosser Teil der Kliniker diesem pathologischen Eiweisszerfall die grösste Bedeutung in den Fällen von Krebskachexie beimisst, macht eine grosse Anzahl anderer Forscher darauf aufmerksam, dass doch ein grosser Prozentsatz von Abmagerungen durch die mit dem Krebsleiden verbundene Appetitlosigkeit bedingt sei. Besonders von Noorden misst diesem Darniederliegen des Appetits bei gleichzeitigen Störungen des Intestinaltraktus, wie Versiegen der HCl-Sekretion des Magens, Verminderung der Sekretion aller Verdauungssäfte etc. die allergrösste Bedeutung zu, indem er darauf hinweist, dass Krebskranke mit gutem Appetit und reichlicher Nahrungszufuhr sich in den meisten Fällen in einem sehr guten Ernährungszustand befinden.

Wichtig ist aber hierbei, dass diese Forscher den Appetitmangel und die gastro-intestinalen Erscheinungen auch auf eine Autointoxikation, die von dem Neoplasma ausgeht, zurückführen.

Auf die allgemeine Intoxikation des Organismus mit dem hypothetischen Krebsgift werden von vielen Autoren, besonders Benecke, auch die mannigfachen Veränderungen in anderen Organen, wie die braune Atrophie des Herzens, der Milz und der Leber oder die fettige Degeneration von Herz und Niere, die im Verlaufe der Krebskachexie auftreten, bezogen.

Andere Forscher lassen hingegen die Frage offen, ob es sich hier um die Folgen der hochgradigen Anaemie oder um die Wirkung eines spezifischen Giftes handelt.

Hierher wären auch die zahlreichen von Auché, Francette, Lubarsch, Oppenheim und Giemerling und Anderen konstatierten Veränderungen der nervösen Organe in Form von Neuritiden und kleinen Degenerationsherden in Hirn und Rückenmark zu rechnen.

Es seien schliesslich auch noch die Fälle von Krebskachexien erwähnt, die mit einem eigentümlich remittierenden Fieber einhergehen. Lubarsch hält es nicht für unwahrscheinlich, dass eben auch pyrogene Stofffe beim Zerfall menschlicher Zellen frei werden, besonders da ja grosse Uebereinstimmung in der Wirkung des zerfallenden Protoplasmas der tierischen Zellen mit der von Bakterien zu sehen ist und in neuester Zeit auch das Vorkommen eines Albumosefiebers sichergestellt ist.

Besonders auffallend treten uns im Bilde der Krebskachexie die Veränderungen des Blutes entgegen, sowohl was die chemischen Veränderungen des Gesamtblutes als auch die Veränderungen der einzelnen Bestandteile, besonders der roten und weissen Körperchen, betrifft.

Was die Zusammensetzuug des Blutes Carcinomkranker anlangt, so verschlechtert sich dieselbe mit dem Fortschreiten der Krankheit und der Kachexie in ganz auffälliger Weise. Nach Strauer sind sämtliche Faktoren, Zahl der roten Körperchen, Eiweissgehalt des Gesamtblutes und des Serums, endlich das spezifische Gewicht subnormal. Das Blut ist wasserreich und reich an Leukocyten, dagegen arm an roten Körperchen und an Haemoglobin, sowie an Eiweissbestandteilen. Wir haben also das Bild der Hydraemie.

Diese Verdünnung des Blutes wird auf recht verschiedene Ursachen zurückgeführt. Nach Lubarsch ist sie zum Teil bedingt durch die Zerstörung der roten Blutkörperchen, wofür er als Beispiel mehrere Fälle anführt, die unter dem Bilde der perniciösen Anaemie oder besser einer schweren sekundären Anaemie verliefen und bei denen die Obduktion nur ganz geringfügige carcinomatöse Erkrankungen des Intestinaltraktus ergab.

Ebenso führt Laker die Verarmung des Blutes an festen Bestandteilen auf den Zerfall des Protoplasmas zurück, der durch die im Blute kreisenden toxischen Substanzen verursacht ist.

Grawitz dagegen führt die Blutverdünnung auf andere Ursachen zurück. Bei Krebskranken, führt er aus, werden Lymphströme vom Blute her hervorgerufen, welche zu einer Anziehung von Flüssigkeit in dasselbe und somit zur Verdünnung führen. Er stützt sich hierbei auf Tierexperimente, indem er Hunden das Extrakt von carcinomatösem Gewebe injicierte. Dieses Extrakt hatte eine ausgesprochene lymphtreibende Wirkung, ähnlich wie Salze und Zucker, nämlich eine Flüssigkeit anziehende und Blut verdünnende Wirkung.

Nach den Untersuchungen Klemperer's, v. Limbeck's und von Jaksch's ist ferner die Alkalescenz des Blutes Carcinomkranker

erheblich herabgesetzt. von Limbeck führt diese Herabsetzung der Alkalescenz auf einen abnorm starken Zufluss sauerer Produkte aus dem Neoplasma zurück.

Ueber die Art der Säuren ist man noch im Unklaren. Nach v. Noorden könnten es anorganische Säuren sein, die bei dem gesteigerten Eiweisszerfall frei werden. Lubarsch hält es auch für möglich, dass die Acetessigsäure und die β-Oxybuttersäure dabei beteiligt sind.

Eine Vermehrung des Zuckers im Blute wird von einigen Autoren behauptet, von anderen wieder bestritten.

Besonders ausgesprochen bei Carcinomleidenden ist die Abnahme der roten Blutkörperchen, die in den allermeisten Fällen zu konstatieren ist, wenn auch einzelne Fälle in der Litteratur beschrieben werden, wo ihre Zahl normal oder sogar vermehrt ist. Diese Verminderung der roten Blutkörperchen kann eine ganz erstaunliche sein. Die niedrigsten Werte wurden von Lubarsch und Quincke konstatiert. Ersterer fand in einem Falle von beginnendem Ileumkrebs eine Herabsetzung auf 500 000 im cbmm, Quincke sogar eine solche auf 280 000 im cbmm. Die Befunde von anderen Untersuchern schwanken sehr. Im Durchschnitt wird nach Lubarsch die Zahl als um die Hälfte herabgesetzt angesehen.

Nach demselben Autor kann man diese Verminderung der roten Blutkörperchen auch durch eine Störung in der Thätigkeit der blutbereitenden Organe erklären.

Dass mit der Zahl der roten Blutkörperchen der Haemoglobingehalt auch stark herabgesetzt ist, ist wohl einleuchtend. In den meisten Fällen ist jedoch der Haemoglobingehalt des Blutes auch im Verhältnis zu der Zahl der roten Blutkörperchen ganz auffallend gering. So kommt Laker nach eingehenden Untersuchungen von 36 Fällen maligner Tumoren zu dem Schluss, dass die meisten malignen Tumoren mit einer ganz beträchtlichen Erniedrigung des Haemoglobingehaltes einhergehen. von Limbeck fand den Haemoglobingehalt in einem Falle von Magencarcinom sogar bis auf 22 % des normalen Gehaltes herabgesetzt.

Auch von Schmidt, Haeberlin, Leichtenstern und Anderen wird über ganz bedeutende Reduktionen des Haemoglobingehaltes berichtet, der meist unter 60 % sinkt.

Im Anschluss hieran mag erwähnt werden, dass in ganz seltenen in der Litteratur beschriebenen Fällen der Haemoglobingehalt und der Trockengehalt des Blutes von Krebskranken erhöht war. Diese Fälle gingen mit einer „theerartigen" Eindickung des Blutes einher.

Diese Erscheinungen werden übereinstimmend von allen Autoren darauf zurückgeführt, dass infolge des Sitzes des Carcinoms im Oesophagus, an der Cardia oder am Pylorus die Resorption beschränkt ist und dadurch eine Wasserverarmung der Gewebe eintritt.

In auffallendem Gegensatz zu der Verminderung der roten Blutkörperchen und dem herabgesetzten Haemoglobingehalte des Blutes steht die Vermehrung der weissen Blutkörperchen.

Und zwar findet sich nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Pée und Schneider nicht nur eine relative Zunahme der weissen Blutkörperchen in carcinomatösen Zuständen, sondern auch eine absolute. Dieser Zustand nimmt nach Pée mit dem Grade der Kachexie ständig zu. Es besteht also eine ausgesprochene Leukocytose.

Die Vermehrung betrifft jedoch nicht alle Arten der Leukocyten in gleicher Weise.

Wir unterscheiden bekanntlich:

1. Lymphocyten, von wechselnder Grösse; meist etwas grösser als ein rotes Blutkörperchen, mit rundem Kern und meist schmalem Protoplasmaleib. Sie stammen aus den Lymphdrüsen.

2. Mononucleäre Leukocyten, bedeutend grösser als die roten Blutkörperchen, mit grossem ovoidem Kern und grossem Protoplasmaleib. Aus ihnen entwickeln sich die

3. Polynucleären Zellen, mit polymorphem Kern. Sie bilden das Gros der Leukocyten. Sie kommen wahrscheinlich in Milz und Knochenmark vor.

4. Eosinophile Zellen, gross, rundlich, kernhaltig. Sie sind ausgezeichnet durch glänzende Körnung des Zellleibes, der sich stark mit Eosin färbt. Sie entstammen dem Knochenmark, sind normal selten und ihr reichliches Vorhandensein lässt auf eine Beteiligung des Knochenmarkes schliessen.

Nach den Untersuchungen von Reinbach sind nun in den meisten Fällen nur die polynucleären Formen vermehrt, während die Lymphocyten vermindert sind. Einhorn bestätigt, dass die Lymphocyten gewöhnlich vermindert sind und zwar besonders dann, wenn Milz und Lymphdrüsen afficiert sind. Andernteils führt er aber auch Fälle mit Vermehrung der Lymphocyten an und er sucht diese Leukocytose durch die Virchow'sche Theorie über die Leukocytose zu erklären.

Nach Virchow ist nämlich jede Leukocytose abhängig von einer akuten Reizung der Lymphdrüsen oder derjenigen Apparate, die als gleichwertig mit den Lymphdrüsen zu betrachten sind, wie Milz, Darmfollikel, Tonsillen etc. Auch das Knochenmark wäre hier hinzu zu rechnen in Bezug auf seine blutbildende Eigenschaft. Diese Reizung der Lymphdrüsen besteht darin, „dass dieselben in eine vermehrte Zellenbildung geraten, dass ihre Follikel sich vergrössern und nach einiger Zeit viel mehr Zellen enthalten als vorher. Die Schwellung der Lymphdrüsen hat zur Folge eine Zunahme der Lymphkörperchen in der Lymphe und dadurch wieder eine Zunahme der farblosen Blutkörperchen im Blute."

Diese Leukocytose kommt dann nur bei den Erkrankungen vor, die mit einer Drüsenreizung kompliziert sind und bei welcher die Reizung nicht zu einer Zerstörung der Drüsensubstanz führt. Einhorn folgert also, dass Lymphocyten in vermehrter Zahl dann auftreten, wenn die Lymphdrüsen durch das Carcinom nur gereizt sind. Bei einer carcinomatösen Entartung der Drüsensubstanz sind dagegen die Lymphocyten im Blute vermindert.

Einhorn gibt noch weiter an, dass man bei Autopsieen von Anaemischen, die während des Lebens Hydraemie plus Leukocytose gezeigt haben, Milz und Lymphdrüsen intakt findet und nur im Knochenmark Veränderungen vorhanden sind, die auf eine erhöhte Thätigkeit deuten.

Es kommen dann auch im Blute eosinophile Zellen vor, die normalerweise ja sehr selten sind. Auch Lubarsch hat mitunter eine erhebliche Vermehrung der eosinophilen Zellen beobachtet.

Lubarsch ist der Ansicht, dass man die Leukocytose davon abhängig machen muss, dass bei dem Zerfall der Carcinomzellen positiv chemotaktische Stoffe frei werden, dass also, wie Virchow sagt, eine akute Reizung der blutbildenden Organe statthaben muss.

Interessante Veränderungen weisen aber besonders die roten Blutkörperchen auf. Sie bieten in allen Fällen von Krebskachexie das typische Bild der Poikilocytose dar, wie man sie bei perniciöser Anaemie oder, wie Lubarsch richtig bemerkt, eher bei einer schweren sekundären Anaemie beobachtet. Man trifft zunächst nach den Beschreibungen von Lépine und Germont in beträchtlicher Menge rote Körperchen, die klein und blass sind und einen wechselnden Durchmesser von 2—5 μ haben. Die erwähnten Autoren schätzen die Zahl dieser Mikrocyten etwa auf die Hälfte aller roten Körperchen. Ihr Auftreten soll jedoch nur ein temporäres sein, indem in einem von Lépine und Germont mitgeteilten Falle die Mikrocyten schon nach einigen Tagen nicht mehr konstatiert werden konnten, sondern nur kleinere Körperchen als gewöhnlich. Die Farbe dieser roten Körperchen war weniger ausgesprochen als normal, so dass es einige Zeit erforderte, um zu erkennen, dass es wirklich rote Blutkörperchen waren.

Gewöhnlich bilden die Mikrocyten schon recht frühzeitig den charakteristischen Befund bei Krebskachexie. Geringfügige Veränderungen der roten Blutkörperchen, besonders Austritt kleinster Haemoglobintröpfchen, die wegen ihrer an Eigenbewegungen erinnernden Bewegungen für Parasiten gehalten wurden, werden nach Lubarsch's Untersuchungen recht selten vermisst. Selbst bei Hautkrebsen, wo noch gar keine Kachexie vorhanden ist, kommen derartige Veränderungen vor.

Man findet ferner eine Anzahl, wenn auch in geringerer Menge als die Mikrocyten, von auffallend grossen Blutzellen, die sonst ein normales Aussehen zeigen, die sogenannten Makrocyten.

Kernhaltige rote Blutkörperchen wurden von Lubarsch nur in einem Falle gefunden, Gigantoblasten dagegen niemals. Da die letzteren für die perniciöse Anaemie charakteristisch sind, so hat wohl Lubarsch recht, wenn er diese Fälle zu den sekundären Anaemien rechnet.

Schliesslich treten auch noch bald abnorm gestaltete rote Blutkörperchen auf, birnförmige, keulenartige, bisquit-, hammer- und ambosähnliche Gebilde, die man ebenso wie die Mikrocyten als Degenerationsformen der roten Blutkörperchen auffasst.

Es seien schliesslich noch die seltsamen Befunde von Weintraud, sowie von Maragliano und Castellino mitgeteilt.

Nach Weintraud enthielt in Fällen von Krebskachexie, Tuberkulose, Pyaemie etc. die weitaus grösste Mehrzahl der roten Körperchen im frischen Präparat scharf conturierte, mannigfach geformte Flecke, welche sich durch ihre helle Farbe und stärkeres Lichtbrechungsvermögen von dem mattgelben Ton der roten Blutscheiben deutlich abhoben. Die Zahl dieser Flecke in einem Körperchen wechselte sehr zwischen 1 und 8. Ebenso wechselte die Form der Flecke. Meistens länglich ovale, in der Mitte ausgebuchtete Figuren. Daneben Figuren von rein ovaler, runder, bohnen-, birn- und keulenförmiger Gestalt; auch dicke Kurzstäbchen waren zu sehen. Weiterhin noch faden- und punktförmige Gebilde, welche dünnen Bazillen oder nur vereinzelt oder in Ketten liegenden Kokken ähnlich sich in grosser Zahl innerhalb der roten Blutkörperchen fanden. Ungemein wechselte auch die Grösse der einzelnen Flecke. Es waren ferner lebhafte Bewegungen dieser Gebilde im frischen Präparate zu bemerken. Weintraud fasst diese Bewegungen als Ausdruck einer passiven Verschiebung innerhalb der roten Körperchen auf. Die Verschiebung sollte durch Strömungen oder Kontraktionen in dem Protoplasma der Körperchen hervorgerufen sein. Die Gebilde traten niemals aus den Körperchen aus. Da diese Einschlüsse nicht färbbar waren, sieht sie Weintraud als Lücken, als vakuolenartige Spalträume innerhalb des Protoplasmas an.

Maragliano und Castellino machten ähnliche Beobachtungen. Die morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen, wie wir sie oben unter dem Bilde der Poikilocytose beschrieben

haben, fassen diese Autoren als nekrobiotische Vorgänge, als regressive Prozesse des Globularprotoplasmas mit Haemoglobinverlust auf. Ebenso halten sie die von Weintraud beschriebenen und von ihnen auch beobachteten endoglobularen Einschlüsse für den Ausdruck einer langsamen Nekrobiose. Es gelang Maragliano diese Körper auch zu färben. Es können also keine Vakuolen oder Spalten sein, wie Weintraud, Quincke, Hayem und Andere annahmen. Auch amoeboide Bewegungen hat Maragliano an diesen Gebilden beobachtet. Er hält dieselben für protoplasmatische Massen, die infolge des Degenerationsprozesses ihren Haemoglobingehalt und damit ihre Farbe verloren haben. Die Anschauung anderer Autoren, dass die beobachteten endoglobulären Körper Kernabstammungen oder veränderte Kerne sind, hält er nach seinen Untersuchungen für unwahrscheinlich, aber doch nicht für ganz unmöglich.

Auch Dolega referirte über derartige endoglobuläre Alterationen. Er schreibt diese Formen bestimmten Alterationen zu, die von dem Krankheitsprozesse ausgehen und diese chemischen und physischen Veränderungen der roten Blutkörperchen bedingen.

Rekapitulieren wir noch einmal kurz das bisher Vorgetragene, so haben wir folgende Resultate:

Die Krebskachexie ist in letzter Linie auf eine Autointoxikation zurückzuführen. Die Giftwirkung geht wahrscheinlich von abnormen Stoffwechselprodukten des Neoplasmas aus. Die Folgen der Intoxikation sind zunächst abnorme Stoffwechselvorgänge, besonders hochgradiger, sich stets steigernder Zerfall von festem Körpereiweiss. Vielleicht sind auch die Degenerationen des Herzens, der Muskeln etc. auf diese Giftwirkung zurückzuführen. Besonders findet die Intoxikation aber ihren Ausdruck in den Veränderungen des Blutes, die dieselben wie bei schwerer sekundärer Anaemie sind, also Hydraemie, Verarmung an allen festen Bestandteilen, Abnahme der roten Blutkörperchen, Leukocytose und Poikilocytose.

Gehen wir nun zu unserem Falle über!

Es handelt sich um einen älteren Mann, bei dem intra vitam die Diagnose auf Anaemia gravis und Emphysema senile gestellt war.

Eine Krankengeschichte war nicht vorhanden, da der Mann am Tage nach seinem Eintritte ins Spital starb.

Die Obduktion ergab:

Aeusserste Blässe der Haut, abgemagerter Körper, nach unten verbreiterter Thorax.

Lungen stark emphysematös; die linke ist oben und hinten verwachsen.

Zahlreiche Petechieen der Haut, der serösen Häute und des Darms.

Milz vergrössert (18 cm lang, 9 cm grösste Breite, 4 cm Dicke.)

Pulpa sehr weich, musartig, schmutzig-rot.

Herzmuskel hellbraun; rechtes Herz stark von Fett überlagert und durchwachsen. Im rechten Herzen wenig geronnenes, viel flüssiges, schmutzig-braunrotes Blut. Klappen in Ordnung. Aorten-Intima zart.

Die linke Lunge ist auf dem Durchschnitt blass, blutarm, lufthaltig. Rechte Lunge zeigt in der Spitze eine alte strahlige Narbe. Rechter Unterlappen etwas oedematös. Lungengefässe frei von Gerinnsel.

Die mikroskopische Untersuchung der Milz ergab: Rote Blutkörperchen, ausserordentlich viel weisse und zwar grössere und kleinere einkernige Formen, reichliche blutkörperhaltige Zellen und polynucleäre Leukocyten; keine kernhaltigen roten Blutkörperchen.

Durchschnitt durch Oberschenkel: sehr erweichtes Fettmark, das an vielen Stellen in dunkelrotes lymphoides Mark verwandelt ist.

Leber normal gross, blassbraun, auf der Schnittfläche verwaschene Zeichnung, jedoch gute Konsistenz, eher etwas derber als normal.

Im Fundus des Magens geronnene Blutmasse, zum Teil auch flüssiges Blut. Magenwand stark atrophiert. An der Cardia und zwar entsprechend der hinteren Magenwand sitzt eine pilzförmige zerklüftete Geschwulst, die nach aussen rosettenförmig begrenzt ist. Die Ränder sind lappig, überhängend, stark durchblutet.

Regionäre Lymphdrüsen derb infiltrirt, durch krebsiges Gewebe substituiert.

Nieren äusserst blass, atrophisch. Lymphdrüsen neben den grossen Beckengefässen klein und weich.

Im Darm massenhaft Blut und zwar sowohl im Dünndarm wie im Dickdarm.

Inmitten des Sternums in der Markhöhle eine umfangreiche erweichte Höhle, aus welcher sich schmutzig-dunkelrote Pulpa ausdrücken lässt.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Anaemia gravis. Carcinoma medullare exulceratum ad cardiam. Haemorrhagia gastro-intestinalis. Intumescentia medullaris lienis. Medulla ossium partim lymphoidea. Emollientia substantiae medullaris sterni haemorrhagica. Atrophia renum. Cor fuscum, Emphysema et Oedema pulmonum.

Nach diesem Sektionsbefunde konnte die schwere Anaemie zunächst erklärt werden aus der starken Blutung, die von dem ulcerierten Magencarcinom aus erfolgt war. Da aber der Kranke von dem behandelnden Arzt mit der Diagnose: „Anaemia perniciosa“ in die Klinik geschickt worden war und sich, wie wir durch mündliche Mitteilung erfuhren, auch Blutveränderungen, als Hydraemie, Poikilocytose etc. feststellen liessen, welche in das Bild der perniciösen Anaemie hineinpassen, so musste bei der Sektion noch nach einer weiteren Ursache der schweren Anaemie gefahndet werden. Da sich sonst kein Anhaltspunkt ergab, wurde schliesslich das Knochenmark untersucht, auf welches schon der bei der Sektion im Sternum gefundene Erweichungsherd hinwies, der auch während des Lebens bedeutende Schmerzen verursacht hatte.

Bei der Untersuchung des Markes des Oberschenkels fiel zunächst nichts weiter auf, als eine fleckweise rote Verfärbung des Fettmarkes, die aber nicht gerade sehr ausgedehnt und vorwiegend auf die Peripherie des Markes beschränkt war. Um so mehr war man überrascht, als die mikroskopische Untersuchung des Markes an Schnittpräparaten eine ausgedehnte Erkrankung carcinomatöser Natur feststellte.

Entsprechend der Primärgeschwulst des Magens, welche sich als ein adenomatöser Cylinderzellenkrebs darstellte, fanden sich im Knochenmark die schönsten Cylinderepithel tragenden Drüsenschläuche wieder. Ueberall, wo sich das krebsige Epithel festgesetzt hat, traten Leukocyten und Lymphocyten in reichlicher Menge auf. Die Septen zwischen den Fettzellen wurden mit Lymphocyten überschwemmt und erfuhren dadurch eine bedeutende Verbreiterung. Innerhalb der Massen von Blutkörperchen konnte man die Carcinomzellen sehr deutlich unterscheiden an ihren bläschenförmigen grossen Kernen und dem reichlichen Protoplasma, das diese Kerne umgab. Die kleinsten Herde von Krebszellen waren durch unregelmässige Anhäufungen polymorpher Epithelzellen gekennzeichnet.

Erst bei weiterem Wachstum gruppierten sich die Carcinomzellen rings um ein Lumen und nahmen cylindrische Gestalt an. Bemerkenswert ist auch, dass die jüngsten carcinomatösen Eruptionen durch viel kleinere Zellformen ausgezeichnet waren als die älteren. Es nahmen also die angesiedelten Carcinomzellen nicht nur an Grösse allmählich zu, sondern es erfolgte auch die Differenzierung der Carcinomelemente zu Cylinderzellen erst dann, wenn die Zellen schon eine Weile sesshaft geworden waren.

An dünnen Schnittpräparaten durch das Knochenmark (wir bemerken ausdrücklich, dass Paraffineinbettung angewandt wurde) konnte man auf das Deutlichste die Verbreitung der Carcinomzellen innerhalb der Blutkapillaren des Knochenmarkes verfolgen. In vielen, ja den meisten Kapillaren traf man kleinere und grössere Carcinomzellen an, entweder einzeln oder zu mehreren, zum Teil das Lumen der Kapillaren völlig erfüllend.

Wo die Zellen einzeln neben Leukocyten im Blute schwammen, konnte man sehr deutlich konstatieren, dass sie rundliche Form angenommen hatten. Es ist ja auch von vorneherein wahrscheinlich, dass im Blute kreisende verschleppte Geschwulstzellen kugelig werden.

An Uebergangsbildern konnte man nun die Weiterentwicklung des Carcinoms von diesen kapillaren Embolien aus verfolgen. Die Kapillaren wurden mehr und mehr vollständig erfüllt von den

Carcinomzellen und oft war ein ganzes Netz von Kapillaren strotzend injiziert mit der Geschwulstmasse. Dass dabei die Kapillaren beträchtlich erweitert wurden, versteht sich von selbst.

Gleichzeitig mit der intrakapillären carcinomatösen Wucherung begann die vorerwähnte Ueberschwemmung des Fettmarkes mit Leukocyten und Lymphocyten und die allmähliche Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides Mark.

Bald griff dann die carcinomatöse Wucherung über das Gefässlumen hinaus. Die Carcinomzellen wucherten in dem lymphoid gewordenen Knochenmark zunächst diffus, regellos. Entweder blieb es bei dieser regellosen Wucherung oder es kam, wie erwähnt, an einzelnen Stellen zu höherer Differenzierung.

Ganz besonders interessant war der Befund von Carcinomentwicklung in einem grösseren Gefässe des Knochenmarkes. Das Lumen des Gefässes enthielt central einen aus Fibrin, Leukocyten und roten Blutkörperchen bestehenden Thrombus. Dieser Thrombus war umgeben von einer breiten Schicht Carcinomgewebes, welches im Sinne des typischen Adeno-Carcinoma cylindro-cellulare entwickelt war: Dicht gedrängte unregelmässige Lumina, welche eine schleimig-hyaline Masse enthielten, waren umsäumt von einem ein- oder mehrschichtigen, ziemlich unregelmässig angeordneten und ausgebildeten Cylinderepithel. Zwischen den Schläuchen von Cylinderzellen hatte sich ein überaus feines, Kapillaren führendes, bindegewebiges Stroma von der Gefässwand aus entwickelt. An der Grenze des Carcinomgewebes und des Thrombus sah man die Carcinomzellen indifferente Formen annehmen und netzförmig in den Thrombus vorwachsen. Während also hier einerseits eine fortgesetzte Substitution des Thrombus durch Geschwulstmasse erfolgte, wurde letzterer andererseits von der Gefässwand her organisiert, d. h. mit einem Blutgefässe führenden Stützgewebe versehen.

An diesem carcinomatösen Gefässthrombus war nun der Durchbruch der Carcinomzellen durch die Gefässwand noch zu verfolgen. Einmal geschah das Durchwachsen der Gefässwand mehr allmählich und in diffuser Weise, indem sich die Carcinomzellen unter Annahme indifferenter Gestalt zwischen die bindegewebigen und elastischen Lamellen der Gefässwand in schmalen

Reihen eindrängten und so allmählich Schicht für Schicht durchwuchsen. An einzelnen Stellen sah man aber auch einen ganz umschriebenen Durchbruch des Carcinomgewebes durch die Gefässwand. An solchen Stellen schienen die Carcinomzellen wie durch ein praeformiertes Loch auszuströmen, und wenn man das Gefäss genau im Querschnitt traf, dann waren die Achsen aller durchtretenden Carcinomzellen senkrecht auf die Peripherie der Gefässwand gerichtet und die in dem Gefässe und ausserhalb desselben liegenden Carcinommassen waren wie trichterförmig nach dem Perforationspunkt eingezogen. Man geht wohl nicht fehl, wenn man annimmt, dass hier der Durchbruch an Stelle eines in das betreffende Hauptgefäss einmündenden Seitengefässes erfolgt ist.

Wir durften also in unserem Falle die bestehende schwere Anaemie teils auf die grossen Blutverluste beziehen, die von dem ulcerierten Magencarcinom aus erfolgten; andererseits aber fanden wir eine Erklärung in einer ausgedehnten Erkrankung des Knochenmarks. Wie viel Anteil schliesslich das hypothetische Krebsgift an der Anaemie hat, lässt sich im vorliegenden Falle natürlich nicht bestimmen. Jedenfalls werden wir aber mit Recht diese Intoxikation in den Hintergrund stellen können, nachdem ein so wichtiges blutbildendes Organ, wie das Knochenmark, in einer so ausgedehnten Weise von Geschwulstmassen übersät ist.

Die Erkrankung des Knochenmarks bot sehr interessante histologische Details. Sie zeigte das Verschlepptwerden des Carcinoms in die Kapillaren des Knochenmarks, wobei sich ergab, dass die in den noch wegsamen Kapillaren circulierenden Geschwulstzellen gleich den übrigen Blutkörperchen eine rundliche, beziehungsweise kugelige Gestalt annahmen. Sie zeigte ferner das allmähliche Erfülltwerden der Kapillaren mit Geschwulstzellen und das Uebergreifen der carcinomatösen Wucherung von den Kapillaren auf das umgebende Markgewebe unter gleichzeitiger lymphoider Metamorphose des letzteren.

Unter den histologischen Details war ferner interessant die Thatsache, dass die ersten Ansiedelungen der Carcinomzellen den Charakter der Regellosigkeit an sich trugen und dass sich allmählich erst die charakteristischen Zellformen, beziehungsweise Zellverbände (Drüsenschläuche mit Cylinderzellen) heraus differen-

zierten. Es werden also die Carcinomzellen in durchaus indifferenter Form verschleppt und finden erst nach ihrer Ansiedlung bei weiterem Wachstum da und dort — aber nicht immer — die Bedingungen zu höherer Ausreifung.

Schliesslich konnten wir auch noch eine Erkrankung grösserer Gefässe im Sinne der krebsigen Thrombose feststellen und konnten sowohl die Vorgänge der Substitution des Thrombus durch intravaskulär wuchernde Cylinderzellenschläuche als die Entwicklung eines Blutgefässe führenden Stromas für die intravaskulären Geschwulstmassen seitens der Gefässwand beobachten. Auch das Durchwachsenwerden der Gefässwand seitens der Carcinomzellen war an den entsprechenden Bildern aufs Deutlichste zu verfolgen.

Interessant ist es nun darauf den Modus der Metastasenlehre näher zu verfolgen, zumal da, wie sich aus dem Sektionsprotokoll ergibt, sich nirgends im Körper ausser im Knochenmark sekundäre Eruptionen des primären Magenkrebses vorfanden.

Das Zustandekommen der Knochenmetastasen kann daher nur auf dem Wege der sogenannten kapillären Embolie gedacht werden. Die ins rechte Herz gelangenden Geschwulstzellen mussten den Kapillarkreislauf der Lunge passiert haben, ohne sich in der Lunge festzusetzen, waren dann ins linke Herz und von da durch die Vasa nutritiva des Knochenmarkes in letzteres gelangt.

Hier steckten sie, wie sich zeigte, in den Kapillaren. Warum in diesem Falle gerade das Knochenmark zur Ansiedlung der Keime disponiert war, lässt sich nicht sagen.

Jedenfalls zeigt unser Fall, wie man bei bösartigen Geschwülsten mit begleitender schwerer Störung der Blutzusammensetzung auch damit rechnen muss, dass diese Störung nicht direkt von der Entwicklung der betreffenden bösartigen Geschwulst abhängig ist, sondern indirekt, indem der Tumor in das Knochenmark, in dieses für die Blutbildung so wichtige Organ, hinein metastasiert. Unser Fall zeigt ferner, wie selbst bei Abwesenheit irgend welcher Metastasen im Körper das Knochenmark dennoch über und über von Geschwulstkeimen besetzt sein kann und dass diese diffuse carcinomatöse Erkrankung im makroskopischen Bilde durchaus nicht in eklatanter Weise hervorzutreten braucht.

Litteratur.

Birsch-Hirschfeld; Pathologische Anatomie.

Einhorn; Ueber das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen. Dissert. Berlin 1884.

Gärtig; Stoffwechseluntersuchung in einem Fall von Carcinoma oesophagi. Dissert. Berlin 1890.

Grawitz; Ueber die Anaemien bei Lungentuberkulose und Carcinom. Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, Nr. 51.

Haeberlin; Ueber den Haemoglobingehalt des Blutes bei Magenkrebs. Münchener medizinische Wochenschrift 1888, Seite 363.

v. Jaksch; Vergiftungen.

Klemperer; Klinische Diagnostik.

Klemperer; Ueber den Stoffwechsel und das Coma der Krebskranken. Charité-Annalen 1891, Seite 138.

Klemperer; Untersuchungen über Stoffwechsel und Ernährung in Krankheiten. Zeitschrift für klinische Medizin Bd. 16.

Lubarsch und Ostertag; Ergebnisse der Pathologie, Bd. 2.

Müller; Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. Zeitschr. für klinische Medizin, Bd. 16.

Maragliano und Castellino; Ueber die langsame Nekrobiose der roten Blutkörperchen.

Pée; Untersuchungen über Leukocytose. Dissert. Berlin 1890.

Reinbach; Ueber das Verhalten der Leukocyten bei malignen Tumoren. Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 46, S. 486.

v. Rindfleisch; Elemente der Pathologie.

Schneider; Ueber die morphologischen Verhältnisse des Blutes. Dissert. Berlin 1888.

Strauer; Systematische Blutuntersuchungen bei Schwindsucht und Krebskranken. Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 24, S. 295.

Toepfer; Ueber die Relationen N-haltiger Bestandteile im Harn bei Carcinom. Wiener klin. Wochenschrift 1892, S. 49.

Weintraud; Ueber morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen. Virchow Archiv Bd. 131, S. 497.

Zum Schluss möchte ich nicht verfehlen, Herrn

Geheimrat Prof. Dr. v. Rindfleisch

für die freundliche Uebernahme des Referates, sowie Herrn

Privatdozenten Dr. Borst

für die liebenswürdige Unterstützung während der Bearbeitung des Themas meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Rudolf Gärtner, preussischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 21. Mai 1879 zu Höchst a. Main als Sohn des Kaufmanns Lorenz Gärtner in Höchst a. Main. Nach Besuch des Realprogymnasiums zu Höchst a. M. und des Lyceums zu Strassburg i. E. erwarb ich mir im Juli 1896 das Reifezeugnis in Strassburg i. E. und bezog im Oktober 1896 die Universität zu Würzburg. Hier blieb ich die beiden folgenden Semester, besuchte dann 1 Semester lang die Universität München, kehrte die folgenden 3 Semester wieder nach Würzburg zurück, studierte darauf während des Wintersemesters 1900/01 zu Genf und im darauffolgenden Sommersemester zu Kiel. Im Wintersemester 1901/02 wandte ich mich wieder nach Würzburg. Der ärztlichen Staatsprüfung unterzog ich mich in Würzburg und wurde am 15. Juli 1902 als Arzt approbiert. Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Privatdozenten Dr. Borst verfasst.